

2. ej
94



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

Aberraciones Cromosómicas en Adolescentes
Inhaladores de Solventes Orgánicos

T E S I S
Que para obtener el título de
B I O L O G A
P r e s e n t a

Silvia Eugenia Hernández Ayuso



México, D. F.

1986



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O .

	Pag.
RESUMEN	1
ANTECEDENTES	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVO	9
HIPOTESIS	10
MATERIAL Y METODO	11
RESULTADOS	15
DISCUSION	17
CONCLUSIONES	25
BIBLIOGRAFIA	26
TABLAS	32
APENDICES	38

RESUMEN.

La inhalación de tiner y cemento es la forma más común de abuso de solventes orgánicos en nuestro medio, sobre todo entre niños y adolescentes.

Se realizó un estudio citogenético de 49 jóvenes inhaladores de solventes, con edades comprendidas entre 12 y 20 años, que acudían al Consejo Tutelar de Menores. Los resultados obtenidos muestran que estos productos producen aberraciones cromosómicas tales como brechas, isobrechas y fracturas. Se encontró diferencia significativa entre la población de inhaladores y el grupo de individuos no inhaladores utilizado como testigo.

ANTECEDENTES .

La farmacodependencia se considera un grave problema de salud pública, que resulta de múltiples factores los cuales, reunidos, determinan perturbaciones que desequilibran al individuo en sus funciones biológicas, sociales y conductuales (1 y 2).

La explosión a nivel mundial del abuso de las drogas sobrevino después de la Segunda Guerra Mundial. En México, este problema ha ido aumentando desde 1968; en los últimos años los solventes industriales se han introducido como drogas de abuso y su empleo ha llegado a ocupar el primer lugar como problema de farmacodependencia (3), debido al aumento en el número de niños y adolescentes que recurren a esta práctica para experimentar sus efectos psíquicos (3 a 7), a la gravedad de sus consecuencias y a la dificultad para rehabilitar a los inhaladores. Estos inconvenientes existen en todo farmacodependiente, pero son particularmente graves en los inhaladores de solventes orgánicos debido a la pobreza, desintegración familiar y a la clase socioeconómicamente débil a la que pertenecen (1).

Algunos factores ambientales están íntimamente relacionados con el inicio y persistencia de esta práctica (6, 8 a 10) y las estadísticas demuestran que la inhalación de solventes es una práctica de clases socioeconómicas baja y media baja (6, 8), las edades más vulnerables están entre los 9 y 26 años (6, 9), el sexo masculino es afectado cuatro veces más que el femenino, uno de cada diez jóvenes ha probado drogas y uno de cada cien es adicto a una o varias, el 26% de los consumidores invita a otros a inhalar, de tal manera que el problema crece a un ritmo de 0.7% anual (3).

Motivos principales que propician el gran número de inhaladores (8):

A) Influencia de grupo. Este es un factor importante, ya que el inhalador casi siempre está estrechamente unido a un grupo, en el

cual encuentra "sustitutos" de su hogar desintegrado; dentro del grupo se establecen "modas" en la inhalación.

B) Estimulación del estado de ánimo. Desde este punto de vista los solventes son muy utilizados por quienes sufren frustraciones debidas a rupturas familiares o a una disminución de los valores sociales.

C) Costo bajo. Este factor está relacionado con la clase social a la que pertenece el inhalador; aunque éste prefiera otro tipo de estimulante, los solventes están más al alcance desde el punto de vista económico.

D) Fácil accesibilidad. Los solventes son fáciles de conseguir, y en los locales comerciales existe gran variedad de productos para escoger.

E) Empaque conveniente. Generalmente se presentan en empaque compacto, lo que los hace fácil de llevar aún en una bolsa pequeña.

F) Aspecto legal. No existen leyes que reglamenten el consumo de solventes orgánicos y no ocasionan tráfico ilícito.

Los solventes orgánicos son ampliamente utilizados en muchas industrias, como la del cuero y del calzado, en la manufactura de gomas, en la impresión, incluyendo rotograbado, litografía y fotografía (11). El benceno, por ejemplo, a pesar de ser considerado como un compuesto sumamente tóxico, pues provoca anemia, lesiones sobre los sistemas nervioso central y respiratorio, tubo digestivo y médula ósea, cambios cromosómicos en humanos y animales y efectos mutagénicos en sistemas vegetales (12 a 16), es, sin embargo, utilizado en la manufactura de explosivos, pesticidas, plásticos, detergentes sintéticos, antioxidantes y medicinas, además de que es usado como solvente de gomas, resinas, celuloide, grasas y alcaloides (11 y 12).

Los solventes industriales son productos orgánicos líquidos de importancia comercial, relativamente volátiles, con propiedades para disolver sustancias de compuestos orgánicos, naturales o sintéticos normalmente insolubles en agua (2). Los que se utilizan con mayor frecuencia son: el tetracloruro de carbono y otros hidrocarburos halogenados como el cloroformo y etileno diclorado, algunos hidrocarburos aromáticos como el benceno, tolueno y xileno, las cetonas como la acetona, ciclohexanona, metil etil cetona y metil isobutil cetona, los ésteres como el amil acetato, butil acetato y tricresil fosfato y algunos alcoholes como el butanol, etanol, metanol e isopropanol (3, 7).

Los estudios epidemiológicos indican que la inhalación de tiner es una de las formas de abuso de solventes más común en nuestro medio, sobre todo entre niños y adolescentes (4). El tiner es una mezcla de varios solventes cuya composición suele ser muy variable, principalmente está formado por tolueno, benceno, metanol, hexano y acetona (3), siempre guardando equilibrio los diluyentes y los latentes.

Se conoce que el consumo de cualquier droga, administrada en forma crónica, provoca consecuencias físicas desfavorables que pueden ser muy graves (3). Los inhaladores de solventes orgánicos desarrollan con frecuencia un patron típico de tolerancia (5), entendida como la adaptación del organismo a los efectos de la droga, lo que implica la necesidad de aumentar las dosis para seguir obteniendo resultados de igual magnitud (3).

La inhalación de este tipo de sustancias da por resultado efectos que varían desde un estado temprano de intoxicación leve hasta desorientación y coma si la exposición es prolongada (7). La exposición a los solventes orgánicos puede causar efectos tóxicos en el sistema nervioso central, sistema cardiovascular, aparato respiratorio, tejido hematopoyético, riñones e hígado (3 a 5, 17 a 24). Algunos signos y síntomas de intoxicación con solventes orgánicos se incluyen en la tabla I .

La intoxicación con estas sustancias puede ser aguda o crónica. La aguda ocurre cuando existe exposición a concentraciones altas de los vapores del solvente, ya sea voluntaria, como en el caso de los individuos inhaladores, o accidental, cuando se inhalan los vapores mientras se utiliza el producto en un lugar mal ventilado (12). Los efectos causados generalmente son reversibles: aparecen durante la exposición a los solventes y desaparecen posteriormente en la recuperación (10).

La intoxicación crónica ocurre cuando existe exposición continua a concentraciones bajas. Los efectos pueden pasar inadvertidos durante meses después del contacto inicial con el solvente (12).

Cuando la administración de un droga se suspende repentinamente sobreviene el Síndrome de Abstinencia, un cuadro de signos y síntomas que varían según el producto administrado, su toxicidad, la intensidad y frecuencia de uso (2).

La causa más común de muerte en los inhaladores de solventes orgánicos es la falla cardiaca; igualmente importantes aunque un poco menos frecuentes son la enfermedad pulmonar obstructiva y las neuropatías (21).

La forma principal de entrada de solventes orgánicos al organismo es la inhalación de los vapores de estas sustancias; también puede haber absorción a través de la piel, aunque esta vía no es importante, y aún cuando haya existido contacto directo con un solvente, la toxicidad significativa generalmente es debida a la inhalación más que a la absorción cutánea (25 y 26). En virtud de su gran solubilidad en lípidos, los compuestos tienden a acumularse en depósitos de grasa (25). Una parte se exhala a través de los pulmones sin haber experimentado modificaciones. Las tasas de cambio están determinadas por la presión del vapor y su concentración en la sangre, la cual depende, a su vez, de la tasa de absorción y su metabolismo (25).

Aproximadamente el 50% del benceno (C_6H_6) absorbido se excreta por el pulmón, el resto se oxida en su mayor parte a fenol, catecol e hidroquinona, los cuales son excretados en la orina en forma de ésteres de sulfatos y glucorónidos (12, 25, 26). El metabolismo del benceno se ha estudiado principalmente en animales; con base en estos estudios se piensa que el responsable de los efectos hematotóxicos sea algún metabolito del benceno y no éste por sí mismo (11, 27).

Casi el 50% del tolueno ($C_6H_5CH_3$) absorbido es exhalado sin cambio; se excretan cantidades pequeñas en la orina. El tolueno es oxidado a ácido benzoico, el cual se conjuga posteriormente con glucina para producir ácido hipúrico. Una fracción menor del tolueno inhalado es oxidada en el anillo aromático; este camino produce óxido de arenos, los cuales experimentan rearrreglos espontáneos a orto o para-cresol. Estos compuestos se han podido identificar en la orina de trabajadores expuestos a tolueno (23, 26, 28, 29).

El xileno absorbido ($C_6H_4(CH_3)_2$) es exhalado a tasas mucho menores que el benceno y el tolueno. Uno de los dos grupos metilo es oxidado, lo que produce, junto con los isómeros meta y para, el ácido toluico correspondiente, el cual se conjuga con ácido glucorónico a ácido tolúrico antes de la excreción en la orina. El orto-xileno es oxidado a ácido orto-tolilglucorónico. En una ruta secundaria, el núcleo aromático es hidroxilado para dar los correspondientes xilenoles, los cuales son excretados sin cambio o como ácidos sulfatados y glucorónicos (25 y 26).

Los vapores del tetracloruro de carbono (CCl_4) se concentran principalmente en el tejido adiposo, en el hígado y en la médula ósea. Los experimentos realizados en animales, indican que el tetracloruro de carbono es excretado en el término de dos o tres meses; aproximadamente la mitad se elimina sin alteración en el aire exhalado, el resto es exhalado en forma de CO_2 y excretado como urea en la orina (12).

La cantidad de metabolitos de estos compuestos en la orina puede tomarse como un índice de la exposición, pero no indica nada acerca del estado de salud del individuo (12).

La información relativa a la toxicidad de las mezclas de solventes es escasa, ya que la mayoría de los reportes disponibles describen los efectos de los solventes en forma individual (27, 29 a 34), o son informes de episodios de abuso en humanos (7, 24, 35). Es posible que los efectos producidos por la administración de sustancias individuales sean similares a los que origina la intoxicación con una mezcla de componentes, pero existe la posibilidad de una interacción farmacológica de los componentes cuando se administran juntos, y esto, aunado a la respuesta metabólica de cada individuo, da por resultado diferencias en cuanto a presencia de signos, síntomas y severidad de la intoxicación.

Baarson y col. (13) encuentran que la administración simultánea de etanol y benceno en ratones incrementa los efectos hematotóxicos del benceno. Couri y Abdel-Rahman (5), en un estudio realizado en gatos, ratones y pollos expuestos a vapores de metil etil cetona (MEC), metil isobutil cetona (MIBC) y mezclas de estos dos compuestos, demuestran que la exposición a vapores combinados de MEC/MIBC ocasiona neuropatías más severas que aquéllas producidas por la exposición a los solventes en forma individual.

En los estudios citogenéticos realizados en trabajadores expuestos ocupacionalmente a solventes orgánicos (25, 28, 36 a 38), los hallazgos principales fueron aberraciones inespecíficas, como fragmentos, brechas, cromosomas en anillo y cromosomas dicéntricos y tricéntricos (25, 36, 39), así como un incremento significativo de intercambios de cromátidas hermanas (38).

En México se han realizado pocas investigaciones de este tipo (40) y desafortunadamente no se cuenta con leyes que reglamenten los niveles permisibles de concentraciones atmosféricas en el ambiente

de trabajo en donde existe exposición ocupacional durante ocho horas al día. No se han realizado estudios en humanos expuestos voluntariamente a solventes orgánicos, pero se ha valorado este aspecto en animales, plantas y sistemas de cultivo de células in vitro (3 a 5, 13, 15, 16, 19, 20).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El aumento de la frecuencia de inhalación de solventes orgánicos representa un problema de salud pública de grandes proporciones.

La mayoría de los informes disponibles de estudios citogenéticos están relacionados con trabajadores expuestos ocupacionalmente a solventes industriales, en los cuales se han encontrado efectos nocivos de estas sustancias sobre la estructura cromosómica (25, 28, 36 a 39).

Si se considera que los solventes orgánicos son objeto de abuso principalmente por niños y adolescentes, se ve la necesidad de realizar estudios citogenéticos en esta población, cuyo riesgo relativo y potencial de salud es mayor.

OBJETIVO.

Determinar la frecuencia y tipo de aberraciones cromosómicas en una población de niños y adolescentes inhaladores de solventes orgánicos y compararlas con aquéllas encontradas en un grupo de adolescentes no inhaladores utilizado como testigo.

H I P O T E S I S.

La frecuencia de aberraciones cromosómicas será significativamente mayor en el grupo de adolescentes inhaladores de solventes orgánicos que en el grupo testigo.

La frecuencia de aberraciones cromosómicas será significativamente mayor en el grupo de inhaladores agudos que en el de inhaladores crónicos.

M A T E R I A L Y M E T O D O .

De la clínica del Consejo Tutelar para Menores del Distrito Federal se estudió un grupo de adolescentes inhaladores de solventes orgánicos formado por 49 sujetos de edades comprendidas entre 12 y 20 años, con antecedentes mínimos de un año de inhalación y reincidencia al Consejo Tutelar de cuando menos tres ocasiones.

Este grupo se dividió en dos subgrupos:

A) Inhaladores crónicos. Aquéllos que han inhalado más de un año en forma regular (35 individuos).

B) Inhaladores agudos. Aquéllos que se encuentran en estado reciente de intoxicación (14 sujetos).

El grupo testigo se obtuvo de una escuela oficial localizada en la misma colonia de donde provenía el mayor número de reincidentes, y estuvo compuesto por 17 sujetos sanos, que no tuvieran antecedentes de farmacodependencia y de edad y sexo comparables con los individuos estudiados.

En ninguno de los grupos se incluyeron sujetos con síndromes de inestabilidad cromosómica, antecedentes recientes de enfermedades virales, que hubieran recibido medicamentos clastogénicos o mutagénicos, ni que hubieran estado expuestos a radiación por lo menos un mes antes de la toma de la muestra.

Las muestras de sangre para análisis cromosómico de ambos grupos se procesaron simultáneamente en la Unidad de Investigación Clínica en Genética Humana, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional, I M S S.

M U E S T R A .

-Tomar 5 ml de sangre venosa periférica a cada individuo, con una jeringa estéril heparinizada.

Para el estudio citogenético se realizaron cultivos de linfocitos de sangre periférica de acuerdo con la técnica de Moorhead y col. (42) en la cosecha, con algunas modificaciones hechas en el laboratorio.

S I E M B R A .

- En una campana previamente esterilizada, colocar el material necesario e irradiarlo con luz ultravioleta durante 20 min.
- Hacer los cultivos por duplicado.
- A cada frasco de cultivo agregar:
 - 0.2 ml de fitohemaglutinina (Difco) tipo M
 - 2 gotas de penicilina-estreptomicina (10 UI / ml y 20 μ g / ml)
 - 1 ml de suero fetal de ternera (Gibco)
 - 4 ml de medio de cultivo (McCoy 5a Microlab)
 - 12 gotas de sangre total.
- Homogeneizar perfectamente y rotular los frascos.
- Incubar a 37 °C durante 72 horas.

C O S E C H A .

- A las 72 horas agregar 30 μ g de colchicina (Merck), agitar suavemente y dejar actuar durante 30 minutos a 37 °C.
- Cambiar los cultivos a tubos cónicos.
- Centrifugar a 1,000 rpm durante 15 minutos.
- Desechar el sobrenadante y resuspender el botón suavemente.
- Agregar 10 ml de solución hipotónica de cloruro de potasio (KCl) 0.075 M.
- Incubar a 37 °C durante 20 minutos.
- Centrifugar a 1,000 rpm durante 15 minutos.
- Desechar el sobrenadante y resuspender el botón.
- Agregar 10 ml de solución fijadora de Carnoy (metanol - ácido acético 3:1).
- Dejar en reposo a temperatura ambiente durante 15 minutos.
- Centrifugar a 1,000 rpm durante 15 minutos.

- Desechar el sobrenadante y resuspender el botón.
- Agregar 5 ml de solución fijadora de Carnoy.
- Centrifugar a 1,000 rpm durante 15 minutos.
- Repetir los tres pasos anteriores las veces necesarias hasta que el botón quede limpio.
- Dejar en reposo a temperatura ambiente durante 24 horas.
- Agregar solución fijadora de acuerdo con el tamaño del botón.
- Hacer las preparaciones sobre portaobjetos previamente humedecidos en etanol al 70% dejando caer las gotas desde una altura suficiente para lograr una adecuada dispersión de los cromosomas.
- Secar al aire.
- Enjuagar con agua desionizada.

Para visualizar las aberraciones y precisar la región y el cromosoma involucrado, se realizó la técnica de bandas G de Seabright (43) con modificaciones del laboratorio. Esta técnica consta de los siguientes pasos:

- Sumergir las laminillas en una solución de tripsina (Difco) + EDTA (Merck) en solución salina isotónica (tripsina 0.0025% + EDTA 0.0005%) a 37 °C a baño María de 2 a 4 minutos.
- Enjuagar dos veces en solución salina isotónica al 0.9% a temperatura ambiente.
- Teñir con Giemsa (Merck) al 2.0% en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 (fosfato ácido de sodio dibásico 0.025 M + fosfato ácido de potasio monobásico 0.025 M) de 3 a 5 minutos.
- Enjuagar con agua desionizada.
- Montar las preparaciones con resina sintética (Harleco).

El análisis de las preparaciones se hizo por dos observadores independientemente, cada uno de ellos desconocía si la preparación pertenecía al grupo experimental o al grupo testigo.

Las metafases se analizaron en un fotomicroscopio Carl Zeiss Universal III y se tomaron fotografías de las aberraciones encontradas.

Las metafases se analizaron en un fotomicroscopio Carl Zeiss Universal III y se tomaron fotografías de las aberraciones encontradas.

La clasificación de las alteraciones cromosómicas se hizo siguiendo el criterio de Savage (44) y los resultados de frecuencias de aberraciones cromosómicas se analizaron estadísticamente con las pruebas de χ^2 con la corrección de Yates y de U de Mann-Whitney (45 y 46).

RESULTADOS.

La edad de los adolescentes inhaladores crónicos estuvo entre 14 y 20 años, con promedio de 16 años y en los inhaladores agudos estuvo entre 12 y 17 años con una media de 15 años.

El tiempo de adicción a los solventes orgánicos fue variable, oscilando entre 1 y 5 años; el porcentaje mayor fue el de 2 años de inhalación (Tabla II).

Los solventes utilizados con mayor frecuencia por los inhaladores fueron: cemento (40.42%), tiner (25.53%), activo (8.51%) y combinaciones de éstos con acetona (25.53%) (Tabla III).

Las condiciones socioeconómicas, tales como datos familiares, condiciones de la vivienda y hábitos personales, tanto del grupo testigo como del de inhaladores en general se encuentran resumidas en las tablas IV, V y VI.

En el estudio citogenético, las aberraciones cromosómicas encontradas fueron principalmente de tipo inespecífico; en los inhaladores crónicos se encontraron, en 366 células analizadas, 23 brechas, 17 isobrechas, 23 fracturas, 1 anillo, 4 pulverizaciones, 1 fragmento, 2 inversiones, 3 cromosomas marcadores y 3 células con retraso mitótico; en los inhaladores agudos se observaron, en 148 células, 4 fracturas, 19 brechas, 9 isobrechas, 32 pulverizaciones, 2 marcadores y 40 células con retraso mitótico; en los testigos se encontró 1 fractura, 1 endorreduplicación y 2 marcadores con satélites, en 197 células estudiadas (Tabla VII)

Los resultados de frecuencia de aberraciones cromosómicas se analizaron estadísticamente con la prueba de χ^2 con la corrección de Yates; se encontró diferencia significativa ($p < 0.001$) en la frecuencia de aberraciones cromosómicas al hacer comparaciones entre el grupo testigo y los inhaladores crónicos, entre el grupo testigo y los inhaladores agudos y entre los inhaladores crónicos y los agudos (Apéndice A). Para confirmar estos resultados se

hizo otro análisis estadístico utilizando la prueba de U de Mann-Whitney (Apéndice B); también se observó diferencia significativa ($p < 0.01$) haciendo las mismas comparaciones.

Del total de 66 casos del presente estudio, en 6 de ellos no se obtuvieron metafases aún cuando a todos los cultivos se les añadió estimulante mitótico (fitohemaglutinina).

D I S C U S I O N .

La idea de realizar este trabajo surgió al darnos cuenta de la gran cantidad de publicaciones sobre solventes orgánicos, las cuales han sido realizadas en poblaciones expuestas ocupacionalmente a estas sustancias volátiles, o en condiciones experimentales, ya sea *in vivo* o *in vitro*; sin embargo, hasta donde sabemos, no existen trabajos publicados en los cuales se estudien poblaciones que presenten exposición intencional, como son los adolescentes inhaladores de solventes orgánicos, cuyo riesgo relativo y potencial de salud es mayor.

El problema de consumo de inhalantes en México debe considerarse como un fenómeno de aspectos diferentes; por un lado tenemos la clase socioeconómica a la que pertenece este grupo y, por otro, las características personales que permiten que el grupo sea un "blanco" favorable del problema.

Como puede observarse en la tabla IV, el 53% de los sujetos inhaladores pertenece a un hogar desintegrado, en el 49% de los casos el padre falleció o es desconocido y en el 15% la madre falleció o no la conocieron. Esto nos da una idea de la desorientación del adolescente, ya que ha carecido de una guía y sobre todo no tiene un concepto claro de lo que es un hogar, puesto que en algunos casos el padre o la madre, o ambos, son alcohólicos y se desentienden de sus hijos, en otros casos el padre es violento y en otros más ha sido sustituido por un padrastro.

En el 100% de los casos (Tabla IV) en que el padre está presente trabaja y en el 47.5% la madre también lo hace. Generalmente no tienen ingresos fijos por lo que el niño se ve obligado a trabajar desde pequeño para contribuir a la economía familiar o para mantenerse y en algunos casos, cansado de recibir malos tratos, decide abandonar el hogar; esta circunstancia se ve agravada por la alta frecuencia de familias con más de cuatro hijos.

Aproximadamente la mitad de los adolescentes inhaladores tiene estudios primarios incompletos o son analfabetas (Tabla IV) y como consecuencia su nivel cultural es casi nulo, impidiéndoles muchas veces conseguir empleos en los que la retribución económica sea suficiente para su manutención.

A este respecto se puede decir que la desintegración familiar, que puede traducirse como carencia de afecto y atención, la necesidad de trabajar desde pequeño, muchas veces viviendo en la vía pública y la escasa escolaridad que presentan estos individuos son factores muy importantes que pueden considerarse como "propiciadores" de este problema y que se dan conjuntamente con otros que serán analizados más adelante,

Con relación a la vivienda (Tabla V), la mayoría habita en zonas suburbanas o rurales y vive en casas rentadas e incluso prestadas; un gran porcentaje carece de servicios como drenaje y pavimentación. Estas circunstancias también son reflejo de las condiciones de vida que presenta el grupo, y como se mencionó anteriormente, los factores ambientales tienen una relación muy estrecha con el inicio y persistencia de la inhalación.

Por otra parte, la mayoría de los inhaladores tiene una alimentación inadecuada, tanto en calidad como en cantidad (Tabla VI). Como menciona Chevalli (1) "el hambre es la expresión clínica directamente observable de un fenómeno social que es la pobreza". Se sabe que en algunos casos el individuo recurre a la droga para satisfacer esta necesidad, iniciándose así como farmacodependiente o reforzando esta conducta.

El 50% de los sujetos estudiados ha trabajado con acceso a solventes; este factor también es de vital importancia en el inicio de la práctica, ya que al estar el individuo en contacto con los vapores de estas sustancias puede desarrollar dependencia física (adicción) o psicológica (habituación). Cabe realzar que un porcentaje alto presenta otros vicios: tabaquismo y alcoholismo, mientras que sólo una baja proporción ha estado en

contacto con marihuana; en estos recursos el adolescente encuentra estimulantes efectivos que refuerzan su personalidad o que bajo ciertas condiciones, funcionan como sustitutos de sus múltiples carencias.

El cemento y el tiner fueron los solventes más utilizados (Tabla III). Resaltan en la naturaleza de estos productos las siguientes características: son accesibles por su bajo costo, se obtienen fácilmente en los locales comerciales, tienen un olor agradable y su venta no está prohibida.

Como se mencionó antes, estos son algunos de los motivos que favorecen la inhalación. Para combatir este problema, quizá el que su venta estuviera controlada ayudaría a que el adolescente no los consiguiera con facilidad; otro camino sería emprender estudios para modificar la constitución química de los productos que contengan solventes orgánicos (cementos, pegamentos para plásticos, barnices, lacas, removedores de pintura, etc.) de tal forma que la toxicidad desaparezca o disminuya, sin que esto repercuta en su calidad.

Con respecto a las aberraciones cromosómicas encontradas, las principales fueron brechas, isobrechas, fracturas y pulverizaciones. Bender y col. (47) proponen un modelo general de producción de aberraciones cromosómicas basándose en el esquema hecho por Kihlman en 1966. En este modelo postulan que (1) en la etapa G₁ los cromosomas están constituidos por una sola doble hélice de ADN, (2) el "blanco" para la producción de aberraciones es el ADN, (3) las aberraciones resultan de rompimientos en las cadenas de polinucleótidos y de recombinaciones entre los extremos rotos de las cadenas y (4) la expresión final de rupturas de las cadenas de polinucleótidos como aberraciones cromosómicas de varios tipos resulta de la operación de mecanismos de reparación o del proceso de síntesis del ADN. Kihlman (48) dividió los agentes químicos que producen aberraciones cromosómicas en dos clases generales: aquéllos que provocan aberraciones que aparecen en la mitosis muy rápidamente después del tratamiento (efectos no retardados) y aquéllos cuya acción se manifiesta sólo varias horas después del tratamiento (efectos retardados). Los solventes orgánicos caen en la primera categoría, es decir, en la de los compuestos orgánicos que producen efectos no retardados (16, 40).

A pesar de que se ha reportado que un gran número de productos químicos provoca aberraciones cromosómicas, no existen evidencias del mecanismo de acción por medio del cual se producen estas alteraciones. Bender y col. (47) consideran que los compuestos de esta clase causan una alteración de las cadenas de polinucleótidos, pero no ruptura, la cual, si persiste en la fase de síntesis, impide la terminación local de la síntesis de una nueva cadena de polinucleótidos. Por otra parte se sabe que el alcohol actúa sobre las proteínas rompiendo la cadena polipeptídica (15). Es posible que el etanol actúe sobre las proteínas de la membrana de los lisosomas provocando la liberación de enzimas tales como la DNasa, que es la única capaz de fragmentar al ADN (49).

La frecuencia de aberraciones cromosómicas observada en este trabajo fué significativamente mayor en los inhaladores agudos que en los inhaladores crónicos y los testigos, y en los inhaladores crónicos mayor al comparar con los testigos.

En la tabla VII resalta el hecho de haber encontrado un porcentaje mayor de fracturas en los inhaladores crónicos que en los agudos; esto se interpretó como una consecuencia del estado de intoxicación aguda del inhalador, ya que el efecto del agente es más severo y se traduce en un alto porcentaje de pulverizaciones, mientras que en estado crónico se presentan más fracturas que pulverizaciones.

Se sabe que la marihuana provoca rupturas en los cromosomas (50) en este sentido es importante recalcar que en la población estudiada sólo el 24% eran adictos a esta droga. Por otra parte, la desnutrición provoca aberraciones cromosómicas cuando es severa (tercer grado) (51); en este estudio no todos los adolescentes presentaban síntomas de desnutrición, y los casos encontrados no eran de desnutrición grave, por lo que las frecuencias significativamente mayores de aberraciones cromosómicas observadas pueden ser atribuidas a la acción mutagénica de los solventes orgánicos.

Todas estas aberraciones cromosómicas pueden considerarse como índice de la toxicidad de estas sustancias, ya que aparecen, como se ve en este trabajo, antes de que las manifestaciones clínicas de la intoxicación se presenten.

Con respecto a los casos negativos (aquellos en que no se encontraron metafases), no se puede decir que exista relación con alguno de los grupos estudiados, ya que estos casos se presentaron distribuidos indistintamente. Debe considerarse que cada individuo responde de distinta forma al estimulante mitótico; sin embargo, en esta ocasión, lo más probable es que se haya tratado de condiciones de laboratorio fuera de nuestro control, y lo más conveniente hubiera sido tomar nuevamente la muestra, aunque en

este caso no fué posible debido a que esta población es "flotante" dentro del Consejo Tutelar para Menores.

En nuestro país, como en muchos otros subdesarrollados, podemos observar un proceso de "quimiodependencia" de la vida que origina que los productos químicos adquieran cada vez mayor trascendencia. Este hecho es de vital importancia en el problema que aquí se trata, pues los solventes orgánicos son productos químicos ampliamente utilizados en nuestra sociedad como agentes inhalantes.

Si consideramos que la farmacodependencia causa la desadaptación del individuo hacia el ambiente, desde el punto de vista que el organismo depende (física o psicológicamente) de una sustancia química, lo que se traduce, en última instancia, en desperdicio de la potencialidad del individuo, entonces puede estimarse como una enfermedad y como tal ser tratada.

La farmacodependencia es un problema que por sus grandes dimensiones debe ser atacado fundamentalmente con la prevención, ya que la acción médica y la rehabilitación frecuentemente son limitadas por las características del problema.

La prevención debe examinarse desde cuatro aspectos: jurídico, médico, psicológico y sociocultural.

Dentro del aspecto jurídico de la farmacodependencia entra la reglamentación de la venta de solventes orgánicos, para que de esta forma no sean productos de fácil obtención para los menores de edad. Cabrían también dentro de este marco las campañas en las cuales se difundan los efectos nocivos de estos productos, procurando que la información se proporcione en forma completa para que no tenga efectos contraproducentes en los usuarios potenciales.

Dentro del aspecto médico, ya que consideramos a la farmacodependencia como una enfermedad, está la información que se

da a los pacientes del riesgo a corto y largo plazo que representa el ser usuario (prevención) y el tratamiento que amerite el individuo que presenta signos de intoxicación (diagnóstico y tratamiento). En este trabajo se hizo el estudio en células somáticas, encontrándose aberraciones cromosómicas que pudieran estar también presentes en células gaméticas; para sustentar esto sería conveniente realizar estudios de séguimiento en los pacientes; además, estas aberraciones pudieran estar en relación con la transformación maligna, por lo que deben hacerse estudios médicos y citogenéticos periódicos en sujetos con aberraciones cromosómicas, ya que las células malignas presentan aberraciones cromosómicas inespecíficas (52) del tipo de las encontradas en este estudio, e incluso las neoplasias con alteraciones cromosómicas específicas están relacionadas con la localización de los oncogenes (53). En este caso fué imposible plantear un estudio de seguimiento longitudinal dadas las características de los pacientes, las cuales ya fueron mencionadas.

En el aspecto psicológico la atención recae directamente en el individuo, ya que desde este punto de vista la farmacodependencia es una forma de conducta alterada para satisfacer alguna necesidad individual (2). Este punto también se valdría de la información, pero no dirigida a las masas sino específicamente a cada individuo con una problemática propia. Por otro lado, aunque existen muchas limitaciones en la extrapolación de resultados de estudios hechos en animales al hombre, es importante realizar investigaciones orientadas hacia los modelos animales, para conocer los factores conductuales implicados en la autoadministración de solventes y determinar los cambios reversibles e irreversibles que acompañan a una intoxicación por el abuso de solventes y que podrían persistir aún después de ésta.

Por último, aunque no el de menor importancia, el aspecto sociocultural abarca el ambiente en donde cada individuo se desarrolla. En nuestra sociedad la farmacodependencia, y más aún la inhalación de solventes orgánicos, son consideradas como conductas deformantes del papel del individuo dentro de la

sociedad trastornando de esta forma el funcionamiento de la colectividad. La inhalación de solventes orgánicos es un problema en el que convergen varias condiciones, como pobreza, hacinamiento, desnutrición, desempleo, etc.; en este sentido la lucha no sería para reincorporar al individuo a su ambiente, sino para tratar de modificar el ambiente que lo rodea.

Como se ha expuesto aquí, para tratar de combatir el problema de la farmacodependencia, y particularmente el de la inhalación de solventes orgánicos, no basta con abarcar uno o dos aspectos, sino que es necesario integrar los cuatro en un modelo de prevención en el que interactúen factores que alejen al producto del consumidor, al consumidor del producto, que reincorporen al individuo a la sociedad y que transformen el ambiente que rodea al individuo.

CONCLUSIONES.

1.- La inhalación de solventes orgánicos es una práctica que afecta a las clases socioeconómicas baja y media baja debido a que algunos de los factores que la propician son la pobreza, hacinamiento, desnutrición y desempleo.

2.- Las alteraciones cromosómicas constituyen un índice de la toxicidad de estos agentes ya que aparecen, como se demuestra en el presente trabajo, antes de las manifestaciones de signos y síntomas clínicos.

3.- Además de los factores socioeconómicos negativos, el hallazgo de alteraciones cromosómicas llama la atención sobre la necesidad de tomar medidas preventivas en las que se integren los aspectos básicos del problema: jurídico, médico, psicológico y sociocultural.

B I B L I O G R A F I A .

- 1.- Chevali, A. (1977). ¿Es incurable el inhalador? En: Inhalación voluntaria de disolventes industriales. Contreras, P.C.M. Ed. Trillas. pp. 314-325.
- 2.- CEMEF. (1976). Fármacos de abuso. pp. 13-17, 21-22, 58-61, 142-143.
- 3.- Costero, I. y R. Barroso. (1977). Alteraciones encontradas en gatos intoxicados experimentalmente con inhalaciones de disolventes industriales. En: Inhalación voluntaria de disolventes industriales. Contreras, P.C.M. Ed. Trillas. pp. 163-185.
- 4.- Rodríguez, R., M. Lorenzana-Jiménez, A. Manjarrez y H. Gómez-Ruiz. (1977). Algunos efectos conductuales provocados por la inhalación aguda y crónica de tiner en ratas de distintas edades. En: Inhalación voluntaria de disolventes industriales. Contreras, P.C.M. Ed. Trillas. pp. 61-74.
- 5.- Couri, D. y M. Abdel-Rahman. (1977). Evaluación toxicológica de disolventes industriales inhalados intencionalmente. En: Inhalación voluntaria de disolventes industriales. Contreras, P.C.M. Ed. Trillas. pp. 50-60.
- 6.- Berriel-González, R., M. Berriel-González, R. Jáuregui y B. Contreras-Cisneros. (1977). Características generales de pacientes usuarios de sustancias volátiles admitidos en el Centro de Integración Juvenil "León". En: Inhalación voluntaria de disolventes industriales. Contreras, P.C.M. Ed. Trillas. pp. 424-441.
- 7.- Glaser, H. y O.N. Massengale. (1962). Glue-sniffing in children. J. A. M. A. 181:300-303.

8.- Cohen, S. (1977). ¿Por qué los disolventes? En: Inhalación voluntaria de disolventes industriales. Contreras, P.C.M. Ed. Trillas. pp. 401-405.

9.- Massengale, O., H. Glaser, R. LeLievre, J. Dodds y M. Klock. (1963). Physical and psychologic factors in Glue Sniffing. N. Engl. J. Med. 269:1340-1344.

10.- Bowman, R. (1977) Factores conductuales en la inhalación de disolventes de abuso. En Inhalación voluntaria de disolventes industriales. Contreras, P.C.M. Ed. Trillas. pp. 139-151.

11.- Cohen, H.S., M.L. Freedman y B.C. Goldstein. (1978). The problem of benzene in our environment; clinical and molecular considerations. Am. J. Med. Sci. 275:124-136.

12.- Goodman, L.S. y A. Gilman. (1978). Bases farmacológicas de la Terapéutica. Ed. Interamericana. (5ª ed.). México. pp. 752-762.

13.- Baarson, K.A., C.A. Snyder, J.D. Green, A. Sellakumar, B.D. Goldstein y R.E. Albert. (1982). The hematotoxic effects of inhaled benzene on peripheral blood, bone marrow, and spleen cells are increased by ingested ethanol. Toxicol. Appl. Pharmacol. 64:393-404.

14.- Gerner-Smidt, P. y U. Friedrich. (1978). The mutagenic effect of benzene, toluene and xylene studied by the SCE technique. Mutat. Res. 58:313-316.

15.- Rosas, S.P. (1980). Inducción de alteraciones cromosómicas por el alcohol etílico en las células meristemáticas de la raíz de Vicia faba. Tesis Profesional. Depto. Biología, Facultad de Ciencias, U.N.A.M.

16.- Gómez-Arroyo, S. (1980). Efectos cromosómicos del tiner y algunos de sus principales componentes en Vicia faba. Tesis Doctoral. Depto. Biología, Facultad de Ciencias, U.N.A.M.

- 17.- Sokol, J. y J.L. Robinson. (1963). Glue sniffing. West. Med. 4:192-196.
- 18.- Greenburg, L., R.M. Mayers, H. Heiman y S. Moskowitz. (1942). The effect of exposure to toluene in industry. J. A. M. A. 118: 573-578.
- 19.- Adams, R.M., H.C. Spencer, V.K. Rowe, D. McCollister y D. Irish. (1952). Vapor toxicity of carbon tetrachloride by experiments on laboratory animals. Arch. Ind. Hyg. 6:50-56.
- 20.- Moeschlin, S. y B. Speck. (1967). Experimental studies on the mechanism of benzene on the bone marrow. Acta. Haemat. 38:104-111.
- 21.- Aviado, D.M. (1977). Farmacología de los inhalantes de abuso. En: Inhalación voluntaria de disolventes industriales. Contreras, P.C.M. Ed. Trillas. pp. 15-22.
- 22.- Prockop, L. (1977). Daño al sistema nervioso, secundario a la inhalación de disolventes industriales. En: Inhalación voluntaria de disolventes industriales. Contreras, P.C.M. Ed. Trillas. pp. 186-199.
- 23.- De la Garza, F., I. Mendiola, E. García-Flores y S. Rábago. (1977). Estudio biomédico de treinta pacientes inhaladores. En: Inhalación voluntaria de disolventes industriales. Contreras, P.C.M. Ed. Trillas. pp. 235-247.
- 24.- Russ, G., A.R. Clarkson, A.J. Woodroffe, A.E. Seymour e I.K. Cheng. (1981). Renal failure from "Glue sniffing". Med. J. Aust. 2:121-122.
- 25.- Dean, B.J. (1978). Genetic toxicology of benzene, toluene, xylenes and phenols. Mutat. Res. 47:75-97.
- 26.- Sollmann, T. (1957). A manual of Pharmacology. W.B. Saunders Company. (8th ed.). London. pp. 819-821.

- 27.- Greenlee, W.F., J.D. Sun y J.S. Bus. (1981). A proposed mechanism of benzene toxicity: formation of reactive intermediates from ployphenol metabolites. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 59:187-195.
- 28.- Maki-Paakkanen, J., K. Husgafel-Pursiainen, P.L. Kalliomaki, J. Tuominen y M. Sorsa. (1980). Toluene-exposed workers and chromosome aberrations. *J. Toxicol. Environ. Health.* 6:775-781.
- 29.- Woiwode, W y K. Drysch. (1981). Experimental exposure to toluene: further consideration of cresol formation in man. *Br. J. Ind. Med.* 38:194-197.
- 30.- Abbondandolo, A., S. Bonatti, C. Corsi, G. Corti, R. Florio, C. Leporini, A. Mazzaccaro y R. Nieri. (1980). The use of organic solvents in mutagenicity testing. *Mutat Res.* 79:141-150.
- 31.- Diaz, M., A. Reiser, L. Braier y J. Diez. (1980). Studies on benzene mutagenesis. I. The micronucleus test. *Experientia* 36:297-299.
- 32.- Bruckner, J.V. y R.G. Peterson. (1981). Evaluation of toluene and acetone inhalant abuse. I. Pharmacology and pharmacodynamics. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 61:27-38.
- 33.- Bolcsak, L.E. y D.E. Nerland. (1983). Inhibition of erythropoiesis by benzene and benzene metabolites. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 69:363-368.
- 34.- Fornazzari, L., D.A. Wilkinson, B.M. Kapur y P.L. Carlen. (1983). Cerebellar, cortical and functional impairment in toluene abusers. *Acta Neurol. Scand.* 67:319-329.
- 35.- O'Brien, E.T., W.B. Yeoman y J.A. Hobby. (1971). Hepatorenal damage from toluene in a glue sniffer. *Br. Med. J.* 2:29-30.

- 36.- Forni, A., A. Cappelini, E. Pacífico y E. Vigliani. (1971). Chromosome changes and their evolution in subjects with past exposure to benzene. Arch. Environ. Health. 23:385-391.
- 37.- Forni, A., E. Pacífico y A. Limonta. (1971). Chromosome studies in workers exposed to benzene or toluene or both. Arch. Environ. Health. 22:373-378.
- 38.- Funes-Cravioto, F., B. Kolmodin-Hedman, J. Lindsten, M. Nordenskjold, C. Zapata-Gayon, B. Lambert. E. Norberg y R. Olin. (1977). Chromosome aberrations and sister-chromatid exchange in workers in chemical laboratories and rototyping factory and in children of women laboratory workers. Lancet 11:322-325.
- 39.- Tough, I. y N.M. Court-Brown. (1965). Chromosome aberrations and exposure to ambient benzene. Lancet 1:684.
- 40.-Puig, C.M. (1986). Intercambios de cromátidas hermanas provocados por solventes industriales en cultivo de linfocitos humanos y en poblaciones ocupacionalmente expuestas. Tesis Profesional. Escuela Nacional de Antropología e Historia, S.E.P. México.
- 41.- Arakaki, D.T. y R.S. Sparkes. (1963). Microtechnique for culturing leukocytes from whole blood. Cytogenetics 2:57-60.
- 42.- Moorhead, P.S., P.C. Nowel, W.J. Mellman, D. Battips y D.A. Hungerford. (1960). Chromosome preparation of leukocytes cultured from human peripheral blood. Exp. Cell. Res. 20:613-616.
- 43.- Seabright, M. (1971). A rapid banding technique for human chromosomes. Lancet 11:971-972.
- 44.- Savage, J.R.K. (1976). Classification and relationships of induced chromosomal structural changes. J. Med. Genet. 13:103-112.

- 45.- Conover, W.J. (1971). Practical nonparametric statistics. Wiley. New York. pp. 140-148.
- 46.- Siegel, S. (1978). Estadística no paramétrica. Ed. Trillas. (2^a ed.), México. pp. 143-155, 305-307.
- 47.- Bender, M.A., H.G. Griggs y J.S. Bedford. (1974). Mechanisms of chromosomal aberration production. III. Chemicals and ionizing radiation. Mutat. Res. 23:197-212.
- 48.- Kihlman, B.A. (1966). Actions of chemicals on dividing cells. Prentice Hall, Nueva Jersey.
- 49.- Allison, A.C. y G.R. Paton. (1965). Chromosome damage in human diploid cells following activation of lysosomal enzymes. Nature 207:1170-1173.
- 50.- Stenchever, M., T. Kunysz y M. Allen. (1974). Chromosome breakage in users of marihuana. Am. J. Obstet. Gynecol. 118:106-113.
- 51.- Arrendares, S., F. Salamanca y S. Frenk. (1971). Chromosome abnormalities in severe protein calorie malnutrition. Nature 232: 271-273.
- 52.- Sandberg, A.A. (Ed). (1980). The chromosomes in human cancer and leukemia. Elsevier, Nueva York.
- 53.- Hamlyn, P. y K. Sikora. (1983). Oncogenes. Lancet 11: 326-328.

**T A B L A I. S I G N O S Y S I N T O M A S D E
I N T O X I C A C I O N C O N S O L V E N T E S
O R G A N I C O S.**

INTOXICACION AGUDA	INTOXICACION CRONICA	SINDROME DE ABSTINENCIA
Alucinaciones	Alteraciones de	Ansiedad
Desorientación	la memoria	Astenia
Excitación	Alteraciones de	Cefalea
Delirio	la orientación	Insomnio
Inquietud	Tristeza	Convulsiones
Pánico	Dolores musculares	Dolor abdominal
Irritabilidad	Cansancio	
Alteraciones de	Anorexia	
la atención	Desnutrición	
Incoordinación	Temblores	
motora	Marcha anormal	
Marcha anormal		
Lenguaje incoherente		
Cefalea		
Somnolencia		
Temblores		
Convulsiones		
Shock circulatorio		
Depresión respiratoria		
Cianosis		
Vómito		
Náuseas		
Diarrea		
Hipertonía		
Catatonía		
Midriasis		
Coma		

CEMEF, 1976 (2).

TABLA II. TIEMPO DE ADICCIÓN DE LOS
PACIENTES ESTUDIADOS.

DURACION (AÑOS)	%
1	25.53
1.5	8.51
2	38.29
3	10.63
4	12.76
5	4.25

TABLA III. SOLVENTES UTILIZADOS POR
LOS PACIENTES ESTUDIADOS.

SUSTANCIA	%
Cemento	40.42
Tíner	25.53
Activo	8.51
Combinaciones	25.53

**TABLA IV. DATOS FAMILIARES DE LAS
ENCUESTAS REALIZADAS A LOS
GRUPOS ESTUDIADOS.**

	TESTIGOS	INHALADORES
	%	%
Primaria incompleta	94.10	52.17
Primaria incompleta o analfabeta	5.90	47.82
Hogar integrado	88.23	46.80
Hogar desintegrado	11.76	53.14
Padre:		
vive	88.23	51.06
falleció o no lo conoce	11.76	48.93
Madre:		
vive	100.00	85.10
falleció o no la conoce	—	14.89
Padre:		
trabaja	100.00	100.00
no trabaja	—	—
Madre:		
trabaja	29.41	47.50
no trabaja	70.58	52.50
Tienen más de cuatro hermanos	29.41	60.00
Tienen cuatro hermanos o menos	70.58	40.00

**TABLA V. CONDICIONES DE LA VIVIENDA
DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS.**

	TESTIGOS	INHALADORES
	%	%
Urbana	88.23	57.14
Suburbana	11.76	38.09
Rural	—	4.76
Propia	25.52	40.00
Rentada	76.47	37.77
Prestada	—	22.22
Casa sola	35.29	39.13
Departamento	52.94	17.39
Vecindad	11.76	43.47
Servicios:		
Agua	100.00	82.22
Luz	100.00	88.88
Drenaje	88.23	57.77
Pavimentación	88.23	57.77

**TABLA VI. HABITOS PERSONALES DE
LOS INDIVIDUOS ESTUDIADOS.**

		TESTIGOS	INHALADORES
		%	%
Alimentación adecuada (*)		100.00	8.51
Alimentación regular		—	53.14
Alimentación insuficiente		—	38.29
Ha trabajado con acceso a solventes			
	SI	—	50.00
	NO	100.00	50.00
Tabaquismo			
	SI	—	89.36
	NO	100.00	10.63
Alcoholismo			
	SI	—	61.70
	NO	100.00	38.29
Marihuana			
	SI	—	24.00
	NO	100.00	76.00

(*) se consideró adecuada si la ingesta de alimentos ricos en proteínas y la dieta suplementaria era diaria y en cantidad suficiente.

TABLA VII. FRECUENCIAS DE ALTERACIONES ENCONTRADAS EN LOS GRUPOS ESTUDIADOS.

VARIABLES	TESTIGOS	INHALADORES	INHALADORES
	%	CRONICOS %	AGUDOS %
Brechas	--	6.28	12.84
Isobrechas	--	4.65	6.08
Fracturas	0.5	6.28	2.70
Anillos	--	0.27	--
Pulverizaciones	--	1.09	21.61
Retraso mitótico	--	0.82	27.03
Otras	1.52	1.64	1.35

APENDICE A. PRUEBA DE χ^2 CON LA
CORRECCION DE YATES.

$$\chi^2 = \frac{(ad - cb - 1/2 T)^2 T}{(H_1)(H_2)(C_1)(C_2)}$$

donde:

a	b	H ₁
c	d	H ₂
C ₁	C ₂	T

METAFASES
CON ALGUNA
ABERRACION

	SI	NO	TOTAL
TESTIGOS	1	196	197
CRONICOS	56	310	366
TOTAL	57	506	563

$$\chi^2_{(1)} = 29.19$$

METAFASES
CON ALGUNA
ABERRACION

	SI	NO	TOTAL
TESTIGOS	1	196	197
AGUDOS	81	67	148
TOTAL	82	263	345

$$\chi^2_{(1)} = 134.15$$

METAFASES
CON ALGUNA
ABERRACION

	SI	NO	TOTAL
CRONICOS	56	310	366
AGUDOS	81	67	148
TOTAL	137	377	514

$$\chi^2_{(1)} = 81.80$$

$$\chi^2_{0.999(1)} = 10.83$$

Comparando χ^2 de tablas con χ^2 experimental:

$$29.19 > 10.83$$

$$134.15 > 10.83$$

$$81.80 > 10.83$$

Por lo que se deduce que hay diferencia significativa ($p < 0.001$) en las frecuencias de aberraciones cromosómicas encontradas entre el grupo testigo y los inhaladores crónicos, entre los testigos y los inhaladores agudos y entre los inhaladores crónicos y los agudos.

APENDICE B. PRUEBA DE U DE MANN -
WHITNEY.

TESTIGOS VS INHALADORES CRONICOS.

$$n_1 = 15 \quad R_1 = 204$$

$$n_2 = 32 \quad R_2 = 924$$

$$U = n_1 n_2 + \frac{n_1 (n_1 + 1)}{2} - R_1$$

$$U = (15)(32) + \frac{15(15+1)}{2} - 204$$

$$= 396$$

Como n_2 es mayor de 20 se obtiene z:

$$z = \frac{U - U_u}{u} \quad U_u = \frac{n_1 n_2}{2}$$

$$u = \frac{(n_1)(n_2)(n_1 + n_2 + 1)}{12}$$

$$z = \frac{396 - 240}{43.8}$$

$$z = 3.56$$

en la tabla A se busca la probabilidad del valor z encontrado:

Probabilidad para $z = 3.56$ es 0.00023

por lo tanto hay diferencia significativa ($p < 0.01$).

TESTIGOS VS INHALADORES AGUDOS:

$$\begin{array}{ll} n_1 = 13 & R_1 = 286 \\ n_2 = 15 & R_2 = 120 \end{array}$$

$$U = (13)(15) + \frac{13(13+1)}{2} - 286$$
$$= 0$$

Buscando el valor en la tabla J se ve que hay diferencia significativa ($p < 0.001$).

INHALADORES CRONICOS VS INHALADORES AGUDOS:

$$\begin{array}{ll} n_1 = 13 & R_1 = 462.5 \\ n_2 = 32 & R_2 = 572.5 \\ U = 44.5 \end{array}$$

$z = -4.09$ Probabilidad para $z = -4.09$ es 0.00003 por lo tanto hay diferencia significativa ($p < 0.01$); el signo negativo significa que la frecuencia de aberraciones cromosómicas es significativamente mayor en los inhaladores agudos.